

# LA RIGIDITÀ ARTERIOSA: QUALI APPLICAZIONI PRATICHE?

GIUSEPPE SCHILLACI, GIACOMO PUCCI

Medicina Interna, Angiologia e Malattie da Arteriosclerosi, Università di Perugia

## SOMMARIO

L'analisi del polso arterioso e della velocità dell'onda sfigmica come misure non invasive della rigidità delle grandi arterie ha visto in questi ultimi anni un notevole sviluppo, e lo studio delle proprietà funzionali delle grandi arterie si è esteso dalla fisiologia di base alla clinica ed alla stratificazione del rischio cardiovascolare. In questo articolo vengono passati in rassegna il potenziale utilizzo, i meriti e le limitazioni delle tecniche impiegate per la valutazione non invasiva della rigidità (*stiffness*) arteriosa. L'età e la pressione arteriosa rappresentano i due principali determinanti della *stiffness* aortica. Altri importanti fattori responsabili del prematuro irrigidimento arterioso sono costituiti dal diabete, dalla sindrome metabolica e dall'obesità, nonché da fattori di rischio cardiovascolare emergenti quali, ad esempio, l'infezione da HIV, le malattie infiammatorie croniche e l'emicrania. La rigidità arteriosa rappresenta inoltre un interessante nuovo obiettivo terapeutico, anche in considerazione del fatto che numerosi studi hanno dimostrato l'importanza della velocità dell'onda sfigmica quale predittore di morbilità e mortalità cardiovascolare. Nonostante alcuni importanti limiti che vengono sottolineati nella rassegna, la *stiffness* aortica rappresenta un nuovo e potenzialmente importante indicatore precoce di rischio cardiovascolare.

**Parole chiave:** rigidità arteriosa, compliance arteriosa, velocità dell'onda sfigmica, rischio cardiovascolare.

*L'onda sfigmica nell'uomo viaggia nelle arterie alla velocità di 4-10 metri al secondo. La sua velocità dipende ... principalmente dall'elasticità della parete arteriosa, che è influenzata da numerosi fattori fisiologici e patologici.*

Bramwell and Hill, 1922 (1)

## Introduzione

Le grandi arterie elastiche, ed in particolare l'aorta, rivestono due fondamentali funzioni fisiologiche. Da un lato consentono la conduzione del sangue dal cuore alle arterie di resistenza, dall'altro permettono la trasformazione di un flusso pulsatile, generato dall'azione cardiaca, in un continuo, proprio dei tessuti periferici.

Negli ultimi anni si è assistito ad un aumento esponenziale dell'interesse della comunità scientifica e medica per le proprietà funzionali delle grandi arterie, ed in particolare per la rigidità (*stiffness*) arteriosa come parametro fisiologico e clinico. Tale interesse deriva dalla concomitanza di diversi fattori:

- 1) la disponibilità di strumenti che permettono di misurare la rigidità arteriosa in maniera accurata, non invasiva e ripetibile;
- 2) la migliore comprensione della fisiologia delle onde pressorie e delle loro modificazioni nelle varie condizioni fisiologiche e patologiche;

## Indirizzo per la corrispondenza

Prof. Giuseppe Schillaci  
Medicina Interna, Angiologia e Malattie da Arteriosclerosi, Università di Perugia  
Ospedale "S. Maria della Misericordia"  
P.le Menghini, 1 - 06129 Perugia  
E-mail: skill@unipg.it

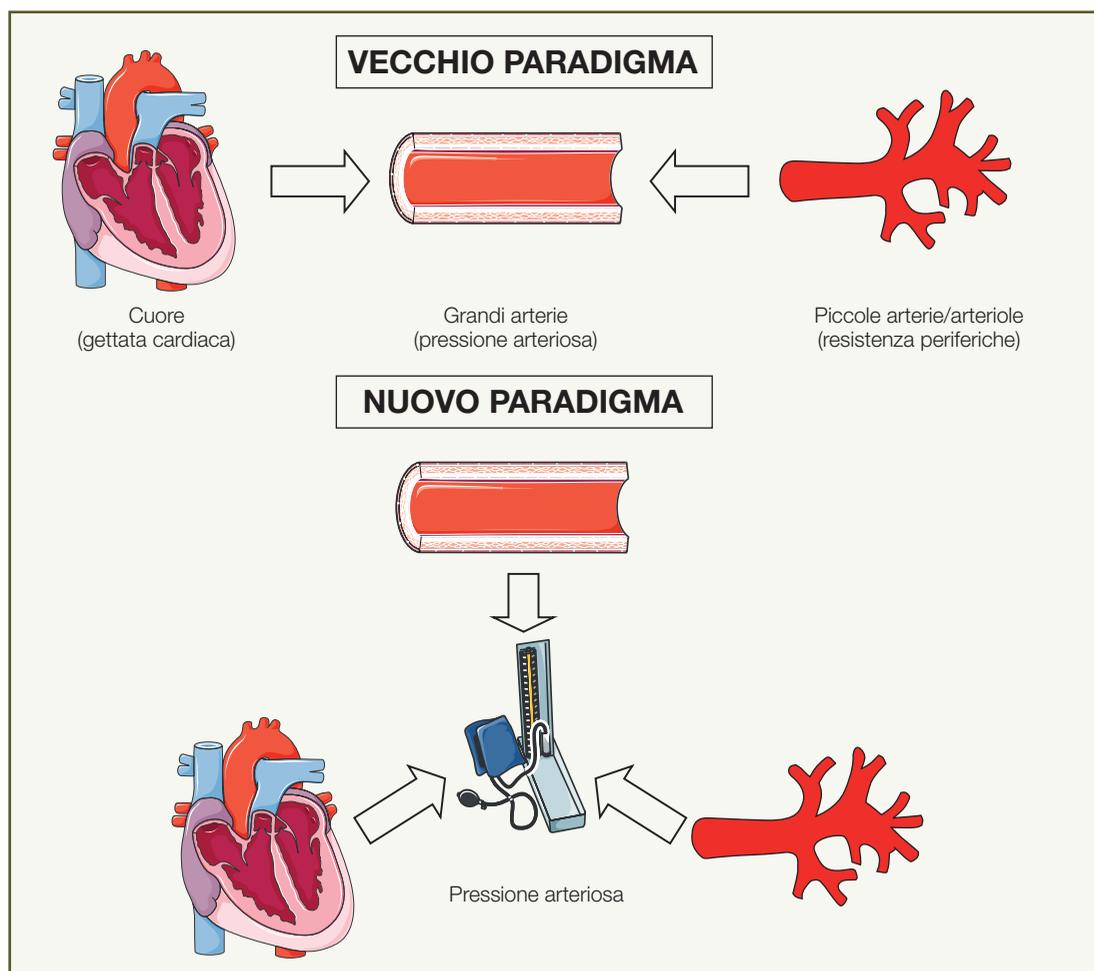
3) la pubblicazione di numerosi studi clinici che hanno documentato, in diversi contesti clinici, il significato prognostico indipendente della rigidità aortica nei confronti della morbilità e mortalità cardiovascolare.

Questi progressi hanno permesso di superare il tradizionale paradigma, proposto fino a pochi anni fa (2), che vuole la pressione arteriosa come il prodotto di gettata cardiaca e resistenze periferiche (Figura 1), e di approdare ad una concezione secondo la quale le grandi arterie non sono soltanto il bersaglio della pressione arte-

riosa elevata, ma un fattore determinante nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa, ed in particolare dell'ipertensione sistolica isolata e dell'incremento della pressione differenziale che inevitabilmente accompagna l'invecchiamento.

### Definizione e metodi di misurazione della rigidità aortica

La rigidità arteriosa si definisce come la pressione necessaria per ottenere una determinata dilatazione in un segmento arterioso (rigidità arteriosa segmentaria o re-



**Figura 1** - Evoluzione nel tempo del ruolo attribuito alle grandi arterie nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa.

Tabella I - Indicatori non invasivi di stiffness/compliance arteriosa. Adattato da (4).

Indice	Metodo	Disponibilità	Vantaggi	Svantaggi
Modulo elastico Distensibilità arteriosa Compliance arteriosa	Ecografia (o RM) + PA	+	Non richiede assunzioni da modelli fisiologici	Richiede RM o sistemi di <i>echo-tracking</i> Problemi con la stima della PA locale Richiede considerevole esperienza
Velocità dell'onda sfigmica (carotideo-femorale)	Segnale di polso (tonometrico, piezoelettrico, Doppler, impedenziometrico)	++	<i>Gold standard</i> non invasivo per la stiffness arteriosa	Differenze tra le diverse tecniche Inaccuratezza nel misurare la distanza
Velocità dell'onda sfigmica (braccio-caviglia)	Segnale di polso (tonometrico, piezoelettrico, Doppler, impedenziometrico)	+++	Misurazione più facile della velocità carotideo-femorale	Come sopra Basata su un percorso anomalo (non fisiologico)
Indice di augmentation aortica	Forma d'onda pressoria	+++	Riflette il postcarico ventricolare e il flusso coronarico	Indice indiretto di stiffness arteriosa Necessaria la calibrazione dell'onda pressoria Controversa l'accuratezza della funzione di trasferimento
Compliance oscillatoria	Forma d'onda pressoria	+++	Rapidità Non richiede esperienza specifica	Basata su assunzioni teoriche (modello di Windkessel)
Pressione differenziale omerale	Pressione arteriosa	++++	Ottenibile con qualsiasi misuratore di PA Misurabile come media delle 24h	Influenzata da: amplificazione pressoria, frequenza cardiaca, vasodilatazione, gettata sistolica
PA differenziale/ gettata sistolica	Ecocardiografia + PA	++	Integra la funzione ventricolare e vascolare	Problemi con calcolo di gettata sistolica e PA differenziale omerale Basato su sistema idraulico a 2 elementi
Tempo di arrivo dell'onda sfigmica (QKd)	ECG + monitoraggio PA 24 ore	+++	Richiede il solo monitoraggio PA 24 ore	Influenzato da: altezza, tempo di pre-eiezione
Ambulatory arterial stiffness index	Monitoraggio PA 24 ore	+++	Richiede il solo monitoraggio PA 24 ore	Influenzato da: riduzione pressoria notturna, correlazione PA sistolica/diastolica

RM, risonanza magnetica. PA, pressione arteriosa. ECG, elettrocardiogramma. QKd, intervallo tra inizio del QRS ed ultimo tono di Korotkoff durante la misurazione della pressione arteriosa brachiale.

gionale) o nell'intero albero arterioso (rigidità arteriosa totale). Questa definizione fa già intuire le limitazioni insite nella sua misurazione: per una misurazione diretta della rigidità è infatti necessario misurare contemporaneamente, in maniera accurata e nello stesso segmento arterioso, l'andamento istantaneo della pressione e del calibro. Ciò è ottenibile solo con metodiche invasive, attraverso un accesso intraarterioso e l'uso contemporaneo di trasduttori di pressione e di sensori di flusso.

La necessità dell'approccio invasivo ha ovviamente limitato lo sviluppo e l'applicazione clinica su larga scala della rigidità aortica. È possibile però stimare la rigidità di un vaso o dell'intero sistema arterioso in maniera non invasiva, senza quindi conoscere i valori istantanei di pressione e di volume di un dato segmento arterioso? Molte misure non invasive di rigidità arteriosa sono state proposte in questi ultimi anni, tra le quali la pressione arteriosa differenziale, l'augmentation aortica (ossia il contributo dell'onda riflessa alla pressione differenziale aortica), la morfologia dell'onda di polso ed in particolare i parametri C1 e C2 del contorno dell'onda, le metodiche ecografiche e di risonanza magnetica, nonché parametri quali l'ambulatory arterial stiffness index derivati dalla relazione tra pressione arteriosa sistolica e diastolica durante un monitoraggio pressorio nelle 24 ore (3, 4). Ciascuno di questi metodi ha importanti limitazioni che ne limitano l'utilizzo, come riportato nella *Tabella 1* (5).

### La velocità dell'onda sfigmica: principi teorici

L'uso della velocità dell'onda sfigmica o di polso (pulse wave velocity, PWV) come misura della rigidità di un'arteria si basa sulla nozione che con l'aumento della ri-

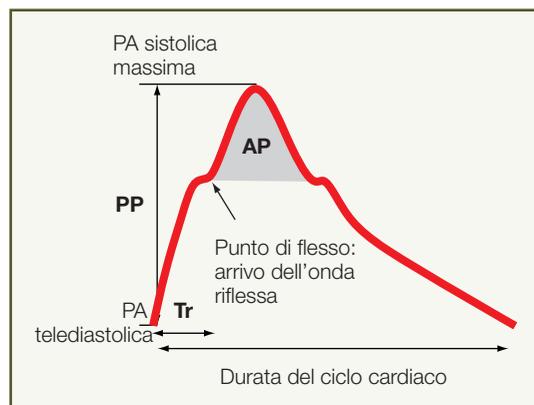
gidità di un'arteria aumenta la velocità di trasmissione dell'onda sfigmica. Questa relazione è stata teorizzata per la prima volta nel 1878 da due scienziati olandesi, Moens e Korteweg:

$$\text{velocità dell'onda sfigmica (PWV)} = \sqrt{\frac{E \times h}{\rho \times D}}$$

nella quale E è il modulo elastico di una data arteria ovvero la sua rigidità, h lo spessore della parete arteriosa,  $\rho$  la densità del sangue e D il diametro dell'arteria, ed è stata quindi sviluppata nel 1922 da Bramwell e dal premio Nobel Hill (1). Da questa relazione si evince che la PWV ha una relazione diretta quadratica con il modulo elastico, ossia con la rigidità intrinseca di un vaso arterioso.

In altri termini, l'energia consumata dal ventricolo durante la contrazione viene trasferita all'aorta generando due diversi fenomeni ondulatori che si propagano lungo l'albero arterioso in funzione delle proprietà funzionali e strutturali dello stesso: un'onda di flusso, che procede a bassa velocità (circa 1 m/s in aorta) e si attenua procedendo dal centro verso la periferia, ed un'onda di pressione o onda sfigmica, che procede a velocità molto superiore (tipicamente 4-8 m/s nell'aorta normale) e che ha caratteristiche differenti e del tutto peculiari.

Siamo abituati ad esprimere l'onda sfigmica in un dato punto dell'albero arterioso come la variazione della pressione arteriosa che si verifica durante un ciclo cardiaco, cioè in termini di pressione arteriosa sistolica e diastolica. Tuttavia, una caratteristica ovvia della pressione nell'albero arterioso, eppure trascurata per decenni sia nella pratica clinica che nella ricerca, è che si tratta di un'onda, ossia di un movimento oscillatorio periodico che viaggia dal cuore verso le arterie periferiche. Si può comprendere la natura di tale oscil-



**Figura 2** - Onnda sfigmica in aorta analizzata nel dominio del tempo. L'ampiezza dell'onda corrisponde alla pressione differenziale (pulse pressure, PP), e la frequenza al rapporto:  $1/\text{durata del ciclo cardiaco}$ . Tr indica l'intervallo tra l'arrivo dell'onda incidente e l'arrivo dell'onda riflessa. AP (augmentation pressure) rappresenta l'incremento dell'onda sfigmica dovuto all'onda riflessa.

lazione se la si paragona ad un'altra onda dalle caratteristiche ben note, come l'onda acustica. Analogamente all'onda acustica, l'onda di polso:

- 1) può essere riflessa ed amplificata,
- 2) ha un'ampiezza e una frequenza, e
- 3) può essere analizzata scomponendola nel tempo (analisi nel dominio del tempo) (*Figura 2*) ovvero nelle sue componenti armoniche sinusoidali (analisi nel dominio della frequenza).

In ciascun punto dell'albero arterioso, la forma dell'onda sfigmica è il risultato dell'onda incidente (che viaggia dal centro verso la periferia) e dell'onda riflessa. Le riflessioni dell'onda sfigmica si verificano a livello di molteplici siti nei quali vi siano modificazioni delle proprietà arteriose (es., elasticità, *stiffness*, tono vasomotorio) o a causa dell'architettura dell'albero arterioso (es., biforcazioni, calcificazioni). Il sito di riflessione non è propriamente un singolo sito fisicamente ben distinto, quanto piuttosto una nozione statistica: le molteplici onde riflesse dai vari siti si

fondono in una singola onda riflessa, che si somma all'onda incidente e forma così l'onda sfigmica finale (6).

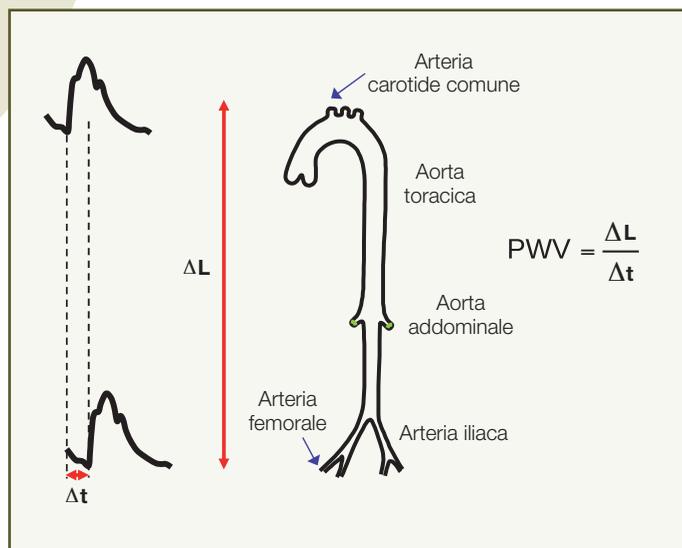
La PWV, che come detto è di circa 4-8 m/s nell'aorta, aumenta progressivamente procedendo dall'aorta alle arterie periferiche, prevalentemente a causa della riduzione del calibro e della modificazione delle caratteristiche della parete vasale.

### La velocità dell'onda sfigmica: metodi di misurazione

Dai tempi di Moens e Korteweg e di Bramwell e Hill, notevoli progressi tecnologici sono stati compiuti ma il principio di base della misurazione rimane lo stesso. La PWV viene valutata misurando il tempo che l'onda sfigmica impiega a percorrere una data distanza. I fattori critici in questo calcolo sono la misurazione precisa del tempo di transito e della distanza percorsa.

L'onda di polso può essere registrata con metodiche differenti: tonometrica, piezoelettrica, Doppler, impedenziometrica. La tecnica più frequentemente usata è quella tonometrica. La tonometria ad appianazione è una tecnica semplice e riproducibile di analisi dell'onda sfigmica, che consiste nella lieve compressione (appianazione) di un'arteria superficiale contro il piano osseo sottostante per mezzo di un sensore pressorio (tonometro). La forma d'onda ottenuta con un tonometro ad alta fedeltà è virtualmente identica a quella registrata con un trasduttore intraarterioso.

Qualunque sia la metodica utilizzata per ottenere il segnale, ai fini della misurazione della PWV viene registrata l'onda di polso in due punti differenti dell'albero arterioso e viene calcolato l'intervallo temporale che intercorre tra il piede dell'onda nel punto prossimale e nel punto distale (utilizzando come comune repere l'onda R dell'ECG) (*Figura 3*). Tipicamente, i due



**Figura 3** - Misurazione della velocità dell'onda sfingmica carotido-femorale.

punti dove viene effettuata la misurazione sono la carotide comune e la femorale comune all'inguine: questi due punti racchiudono con buona approssimazione l'aorta, cioè il tratto di arteria di maggior interesse fisiopatologico. Come detto, la velocità dell'onda viene misurata come la distanza tra i due punti diviso il tempo di percorrenza. Vi sono diversi modi di misurare la distanza, ma quello più corrispondente alla lunghezza dell'aorta è la distanza tra il giugulo ed il punto di palpazione del polso femorale, meno la distanza tra il giugulo ed il punto di palpazione del polso carotideo (7). Sono disponibili raccomandazioni di diverse società scientifiche per la standardizzazione della misurazione della PWV (8, 9). Recentemente sono stati pubblicate a cura della Società Europea per lo Studio delle Arterie le linee-guida per la validazione degli strumenti per la misurazione della velocità dell'onda sfingmica (10). Un'importante limitazione dell'applicazione clinica della velocità dell'onda sfingmica è che differenti metodi di misurazione danno luogo a valori di PWV anche notevolmente

diversi tra loro. Tuttavia, un recente studio multicentrico europeo ha fornito valori di normalità della PWV aortica che costituiscono un passo avanti di notevole importanza verso la standardizzazione delle misure di *stiffness* aortica (11).

### PWV ed invecchiamento

La PWV aortica costituisce un marcatore integrato dell'azione di numerosi fattori di rischio vascolare (12). L'età rappresenta il principale determinante della *stiffness* arteriosa. Con l'età e con il ripetersi di cicli di stress, le fibre elastiche vanno incontro a fratturazione e frammentazione, con conseguente dilatazione del vaso ed irrigidimento della parete (13). È stato anche proposto un modello più dinamico dell'effetto dell'età sulla *stiffness* arteriosa, che coinvolge alterazioni ioniche intracellulari, con un aumento del calcio e una riduzione del magnesio nel citosol che contribuirebbero in maniera indipendente all'irrigidimento arterioso legato all'età (14).

Il progressivo irrigidimento dell'aorta che si osserva con l'età non è un innocuo ed inevitabile effetto del fisiologico invecchiamento, ma comporta almeno 2 conseguenze emodinamiche sfavorevoli:

- a) l'aumento della velocità sia dell'onda incidente che di quella riflessa fa sì che l'onda riflessa si fonda con quella incidente più precocemente, ossia già nella prima della parte della sistole, invece che alla fine della sistole. Ciò aumenta la pressione sistolica aortica (con conseguente aumento del post-carico cardiaco) e riduce la pressione diastolica (che riduce il flusso ematico miocardico, che avviene quasi esclusivamente in diastole), favorendo l'evoluzione verso l'ischemia miocardica e l'insufficienza cardiaca;
- b) l'aumento della *stiffness* è molto più marcato nelle arterie elastiche (aorta

e carotidi) che nelle arterie muscolari (più periferiche) (15). Succede così che con l'età la *stiffness* aortica raggiunga e superi quella periferica, riducendo così o addirittura invertendo il normale gradiente di *stiffness* centro-periferia che è il principale responsabile della riflessione dell'onda sfigmica. Ciò fa sì che il sito di riflessione dell'onda si sposti con l'età più distalmente e che l'entità dell'onda riflessa si riduca. Tutto ciò aumenta la trasmissione in periferia di un'ampia onda incidente, che espone arterie ed arteriole periferiche a livelli dannosi di pulsatilità pressoria e può contribuire all'ampio spettro di alterazioni microvascolari che si osservano così comunemente nell'anziano (16) specialmente negli organi ad alto flusso e bassa resistenza come l'encefalo ed i reni.

### PWV ed ipertensione arteriosa

La pressione arteriosa rappresenta, dopo l'età, il principale determinante della *stiffness* arteriosa. L'influenza della pressione arteriosa sulla rigidità vascolare dipende da una caratteristica intrinseca della parete arteriosa: la sua anisotropia. L'equazione di Moens e Korteweg assume che la parete arteriosa sia isotropica, ossia che ad un determinato stress (rappresentabile come pressione differenziale) corrisponda sempre la stessa distensione. Per una data variazione di volume ( $\Delta V$ ) in un determinato volume ( $V$ ) in risposta ad una variazione applicata di pressione ( $\Delta P$ ), il valore di  $\Delta P \times V / \Delta V$  è noto come  $K$  (se la variazione di volume è espressa come variazione di diametro o di area la costante  $K$  è detta modulo elastico di Peterson). Tuttavia, tale assunzione non è giustificata per la parete arteriosa. Le 3 principali componenti elastiche della parete arterio-

sa - collagene, elastina e cellule muscolari lisce - hanno valori molto diversi di  $K$ : in ordine discendente,  $10^6 \text{ N} \times \text{m}^{-2}$  per il collagene,  $10^5 \text{ N} \times \text{m}^{-2}$  per l'elastina, e  $10^4 \text{ N} \times \text{m}^{-2}$  per le cellule muscolari lisce (17). Inoltre, la rigidità intrinseca dei materiali è influenzata dalle modificazioni della matrice mucopolisaccaridica in cui essi sono immersi. Il risultato è che il valore di  $K$  di una data arteria varia in maniera non-lineare con la pressione (18) e con la frequenza di applicazione dello stress (19). In altri termini, con l'aumento della distensione di un vaso (cioè, con l'aumento della pressione media) è necessario un  $\Delta P$  sempre maggiore per ottenere la stessa dilatazione.

Dati sperimentali confermano che nei ratti spontaneamente ipertesi si verificano una serie di modificazioni strutturali della parete arteriosa (es. la riduzione delle fenestrazioni nella lamina elastica interna e un maggior numero di connessioni tra le cellule muscolari lisce e la lamina elastica interna), che ridistribuiscono il carico dalle componenti più elastiche, come l'elastina, a quelle più rigide come le fibre collagene, con il risultato di aumentare la rigidità complessiva della parete (20).

### PWV, fattori di rischio cardiovascolare e danno d'organo

La rigidità aortica viene accentuata, oltre che dall'età e dalla pressione arteriosa, dal diabete mellito, dalla sindrome metabolica, e dall'obesità viscerale (21, 22). Numerosi meccanismi sono stati proposti per questa associazione, tra i quali la produzione da parte del grasso viscerale di numerose citochine (quali interleuchina-6, inibitore dell'attivatore del plasminogeno e leptina) ed acidi grassi liberi, tutti responsabili di disfunzione endoteliale (24, 25), che a sua volta è uno dei meccanismi alla base della *stiffness* arteriosa (26).

La PWV aortica si correla inoltre con la presenza di danno d'organo a carico di altri distretti, quali l'ipertrofia concentrica e la disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (27, 28), la microalbuminuria (29) e la disfunzione renale (30). Un elenco delle condizioni che sono state associate ad un aumento della rigidità arteriosa è riportata in *Tabella 2*.

**Tabella 2 - Condizioni cliniche associate ad un'aumentata stiffness arteriosa.**

Condizioni fisiologiche
Età
Basso peso alla nascita
Menopausa
Fattori genetici
Familiarità per ipertensione arteriosa, diabete mellito, cardiopatia ischemica
Alcuni polimorfismi genetici
Fattori di rischio cardiovascolare
Iperensione arteriosa
Obesità
Fumo
Ipercolesterolemia
Alterata glicemia a digiuno
Sindrome metabolica
Diabete mellito (tipo 1 e tipo 2)
Elevati valori di proteina C-reattiva
Inattività fisica
Malattie cardiovascolari
Cardiopatia ischemica
Ictus cerebrale
Insufficienza cardiaca
Malattie non cardiovascolari
Nefropatia cronica
Artrite reumatoide
Lupus eritematoso sistemico
Vasculite sistemica
Infezione da HIV
Emicrania

In questi ultimi anni vi è stato un crescente interesse nei confronti della rigidità aortica quale indicatore precoce di coinvolgimento vascolare in una serie di condizioni cliniche che costituiscono altrettanti fattori emergenti di rischio cardiovascolare, quali l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), le patologie infiammatorie croniche e l'emicrania.

L'infezione da HIV e la conseguente AIDS si sono trasformate da malattia rapidamente mortale in patologia a decorso cronico non guaribile ma curabile dopo l'introduzione nella pratica clinica, a metà degli anni '90 del secolo scorso, delle potenti terapie antiretrovirali di combinazione. L'aumentata aspettativa di vita comporta la comparsa di condizioni patologiche e danni organici fisiologicamente legati all'invecchiamento, che si sovrappongono alle complicanze tardive della terapia antiretrovirale, in particolare le alterazioni metaboliche e il rischio cardiovascolare. La terapia con farmaci antiretrovirali, in particolare con inibitori delle proteasi, si accompagna ad alterazioni metaboliche (dislipidemia, insulino-resistenza, disfunzione endoteliale (31) che si riflettono in un aumento della rigidità aortica (32). Recenti dati suggeriscono che anche l'infezione da HIV di per sé possa avere un effetto indipendente sfavorevole sullo sviluppo della malattia arteriosclerotica e sulla *stiffness* aortica (33).

Le malattie infiammatorie croniche come l'artrite reumatoide e il lupus eritematoso sistemico si accompagnano ad un'aumentata incidenza di malattie cardiovascolari (34). Un indicatore pre-clinico di tale tendenza è costituito dalla rigidità aortica, che risulta precocemente aumentata sia nell'artrite reumatoide che nel lupus eritematoso sistemico (35). Più in generale, la condizione di infiammazione cronica sub-clinica che si associa alla presenza di

diversi fattori di rischio cardiovascolare ed è misurata dai valori di proteina C-reattiva ad alta sensibilità si accompagna ad un'umentata rigidità aortica (36).

L'emicrania, patologia cronica che interessa oltre il 10% della popolazione, si accompagna ad un aumento del rischio di ictus cerebrale ischemico e di altre complicazioni cardiovascolari (angina pectoris, infarto miocardico, morte per cause cardiovascolari), per meccanismi non del tutto chiariti (37). In 60 soggetti emicranici (età 33±8 anni, 85% donne), la velocità dell'onda sfigmica carotido-femorale (misura diretta della rigidità aortica) è risultata più elevata che in 60 soggetti sani di controllo appaiati per età, sesso e pressione arteriosa sistolica (7,6±1,2 vs 6,4±1,1 m×s<sup>-1</sup>, p<0,001) (38). Anche l'augmentation aortica, misura del contributo dell'onda riflessa alla pressione sistolica centrale, è risultata più elevata nei pazienti che nei controlli. E da notare che i soggetti con malattie cardiovascolari, diabete e fattori maggiori di rischio cardiovascolare erano stati esclusi dallo studio (38). Questo

risultato indica l'esistenza di un coinvolgimento vascolare sistemico nell'emicrania e può costituire un meccanismo alla base dell'aumentato rischio cardiovascolare nei soggetti con emicrania.

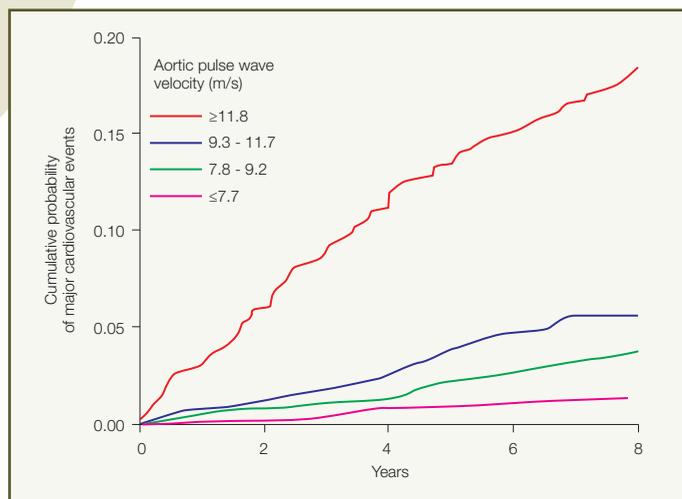
### Significato prognostico

Le linee-guida europee del 2007 per la diagnosi ed il trattamento dell'ipertensione hanno per la prima volta incluso la velocità dell'onda sfigmica aortica tra gli indici di danno d'organo sub-clinico in grado di influenzare la prognosi dei soggetti ipertesi (39). Tale riconoscimento della PWV come importante indicatore di danno d'organo si basa sul fatto che un gran numero di studi prospettici nell'ultimo decennio ha dimostrato in maniera chiara come la PWV aortica abbia una relazione forte con la futura insorgenza di malattie cardiovascolari, relazione almeno in parte indipendente ed aggiuntivo rispetto all'effetto confondente degli altri fattori di rischio cardiovascolare. I principali studi che han-

**Tabella 3 - Studi prospettici che documentano il significato prognostico indipendente della velocità dell'onda sfigmica.**

Studio	Anno	Follow-up, anni	Popolazione	End-point	Significato prognostico
Blacher (40)	1998	3,0	Nefropatia in dialisi	Morte, morte per cause CV	Si
Meaume (41)	2001	2,5	Anziani	Morte per cause CV	Si
Laurent (42)	2001	9,3	Iipertensione	Eventi CV	Si
Boutouyrie (43)	2002	5,7	Iipertensione	Cardiopatia ischemica	Si
Laurent (44)	2003	7,9	Iipertensione	Ictus fatale	Si
Health ABC (45)	2005	4,6	Anziani	Morte, cardiopatia ischemica, ictus	Si
Rotterdam (46)	2006	3,2	Popolazione generale	Ictus	Si
MONICA-DK (47)	2006	9,4	Popolazione generale	Eventi CV, cardiopatia ischemica	Si
Choi (48)	2007	2,6	Dolore toracico	Eventi CV	Si
Terai (49)	2008	4,7	Iipertensione	Ictus, eventi CV	Si
Framingham (50)	2010	7,8	Popolazione generale	Eventi CV	Si

CV = cardiovascolari.



**Figura 4** - Curve di sopravvivenza libera da eventi cardiovascolari in 2.232 soggetti dello studio di Framingham seguiti per 7,8 anni e suddivisi per quartili di velocità dell'onda sfingica (PWV) aortica (50).

no documentato il significato prognostico della PWV aortica sono elencati in Tabella 3. In una recente analisi dello studio di Framingham (50), una PWV carotido-femorale elevata si associava ad un aumento del 46% del rischio di sviluppare un evento cardiovascolare, anche dopo avere corretto per l'effetto di età, sesso, pressione arteriosa sistolica, terapia anti-ipertensiva, colesterolo totale e HDL, fumo e diabete (Figura 4). Inoltre, l'aggiunta della PWV ad un modello che include tutti i fattori sopra riportati è in grado di migliorarne significativamente la capacità discriminativa, anche se si utilizza un modello statistico molto conservativo quale quello delle curve ROC.

Perché la *stiffness* aortica è un indicatore di rischio cardiovascolare così potente? Tre ipotesi possono essere fatte al riguardo (51):

- 1) la *stiffness* aortica potrebbe favorire l'insorgenza delle malattie cardiovascolari indipendentemente dai fattori di rischio tradizionali;
- 2) la *stiffness* aortica potrebbe semplice-

mente rappresentare un marcatore integrato nel tempo dell'effetto dei fattori di rischio sulla parete arteriosa, ed essere più strettamente correlata ai futuri eventi cardiovascolari rispetto agli stessi fattori di rischio misurati occasionalmente; 3) visto che l'ateroma altera le proprietà meccaniche della parete arteriosa, la *stiffness* aortica potrebbe rappresentare una misura dell'entità dell'aterosclerosi aortica.

Qualunque sia il ruolo della rigidità aortica nella catena patogenetica che porta dall'esposizione ai fattori di rischio agli eventi cardiovascolari, la *stiffness* aortica rappresenta un nuovo e potenzialmente importante indicatore precoce di rischio cardiovascolare.

### Aspetti terapeutici

Se le evidenze a riguardo del valore prognostico della *stiffness* arteriosa sono numerose ed incontrovertibili, dati più controversi si hanno sulla possibilità di influenzare favorevolmente la PWV aortica attraverso interventi terapeutici.

Visto l'effetto passivo della pressione di distensione sulle proprietà elastiche arteriose, ci si può attendere che qualunque intervento che ottenga una riduzione della pressione di distensione riduca anche la *stiffness* arteriosa. In effetti, in pazienti con ipertensione sisto-diastolica, il trattamento anti-ipertensivo, condotto con un'associazione dell'ACE-inibitore perindopril e del diuretico indapamide ovvero con atenololo, ha ridotto in maniera significativa la PWV aortica (52). Dati contrastanti sono stati ottenuti in uno studio più piccolo condotto su pazienti con ipertensione sistolica isolata, una condizione caratterizzata da una *stiffness* arteriosa particolarmente elevata. In questo studio,

nessuna delle varie classi di farmaci antiipertensivi ha ridotto significativamente la PWV aortica, suggerendo forse che pazienti con arterie particolarmente rigide potrebbero essere meno responsivi alle modificazioni funzionali indotte dal trattamento farmacologico rispetto a pazienti con arterie più distensibili (53).

In uno studio randomizzato, l'associazione di valsartan e idroclorotiazide ha ridotto la *stiffness* arteriosa più dell'amlodipina, nonostante un effetto simile sulla pressione arteriosa brachiale ed aortica (54), suggerendo così che la modulazione del sistema renina-angiotensina potrebbe avere effetti positivi sulla rigidità aortica indipendentemente dalla riduzione pressoria, ma dati ulteriori sono necessari al riguardo. Alcuni dati incoraggianti sono stati ottenuti con interventi non farmacologici. In uno studio della durata di 4 mesi condotto su soggetti sovrappeso ed obesi, il calo ponderale ha determinato una riduzione significativa della *stiffness* aortica e carotidea (55). Dati positivi sono disponibili anche con interventi che mirano ad alterare la composizione della matrice extracellulare indipendentemente dall'effetto emodinamico. Un

trattamento di 8 settimane con alagebrium, un farmaco che interrompe i legami dei prodotti avanzati della glicazione e riduce i marcatori di sintesi del collagene e di altre glicoproteine extracellulari, riduce la *stiffness* carotidea (56).

## Conclusioni

La velocità dell'onda sfigmica carotido-femorale costituisce un parametro affidabile, riproducibile e facilmente ottenibile di rigidità aortica.

La misurazione della velocità dell'onda sfigmica è un importante indicatore di arteriosclerosi sub-clinica ed un predittore indipendente di mortalità e morbilità cardiovascolare, ed è prevedibile che in un prossimo futuro la disponibilità di strumenti più accurati e di semplice utilizzo ne incrementerà ulteriormente l'impiego in ambito clinico e preventivo. L'irrigidimento delle grandi arterie costituisce inoltre un promettente obiettivo intermedio e misurabile degli interventi terapeutici miranti a limitare le conseguenze negative dell'arteriosclerosi.

## Glossario

*Distensibilità*: variazione relativa del diametro vasale per una data variazione di pressione ( $\Delta D/D \times \Delta P$ , dove  $\Delta P$  è la pressione differenziale locale).

*Compliance*: variazione assoluta del diametro vasale per una data variazione di pressione ( $\Delta D/\Delta P$ ).

*Modulo elastico di Peterson (inverso del coefficiente di distensibilità)*: variazione di pressione responsabile di una data variazione relativa del diametro vasale ( $\Delta P \times D/\Delta D$ ).

*Impedenza caratteristica ( $Z_c$ )*: rapporto tra variazione pressoria applicata e variazione del flusso ematico ( $\Delta P/\Delta v$ ).

*Velocità dell'onda sfigmica*: velocità della progressione dell'onda di polso in un determinato segmento arterioso ( $\Delta s/\Delta t$ ), dove  $\Delta s$  è l'intervallo percorso e  $\Delta t$  il tempo impiegato per percorrerlo.

*Augmentation pressoria*: aumento della pressione che si verifica dopo il picco sistolico, causato dall'onda riflessa dalla periferia. Si esprime in valore assoluto (in mmHg) o relativo (augmentation index, in % sulla pressione differenziale).

### Elenco degli argomenti trattati

- È possibile misurare in maniera non invasiva, accurata e ripetibile la rigidità di determinati segmenti arteriosi.
- La *stiffness* aortica rappresenta un importante ed indipendente predittore di mortalità e morbilità cardiovascolare.
- L'analisi dell'onda sfigmica aortica può costituire un utile strumento per l'identificazione precoce delle alterazioni vascolari e la stratificazione del rischio cardiovascolare in diverse condizioni cliniche.

### Bibliografia

1. Bramwell JC, Hill AV. The velocity of the pulse wave in man. Proc R Soc Lond (Biol) 1922; 93: 298-306.
2. Beevers G, Lip GYH, O'Brien E. The pathophysiology of hypertension. Br Med J 2001; 322: 912-916.
3. Li Y, Wang J-G, Dolan E, et al. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension 2006; 47: 359-364.
4. Schillaci G, Parati G, Pirro M, et al. Ambulatory arterial stiffness index is not a specific marker of reduced arterial compliance. Hypertension 2007; 49: 986-991.
5. Schillaci G, Parati G. Ambulatory arterial stiffness index: merits and limitations of a simple surrogate measure of arterial compliance. J Hypertens 2008; 26: 182-185.
6. Avolio AP, Van Bortel LM, Boutouyrie P, et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. Hypertension 2009; 54: 375-383.
7. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Tanaka H. Carotid-femoral pulse wave velocity: Impact of different arterial path length measurements. Artery Res 2010; 4: 27-31.
8. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. Am J Hypertens. 2002; 15: 445-452.
9. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. European network for non-invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J. 2006; 27: 2588-2605.
10. Wilkinson IB, McEniery CM, Schillaci G, et al. ARTERY Society guidelines for validation of non-invasive haemodynamic measurement devices: Part 1, arterial pulse wave velocity. Artery Res 2010; 4: 34-40.
11. The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. Eur Heart J published ahead of print June 7, 2010 doi:10.1093/eurheartj/ehq165.
12. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. Hypertension. 2009; 54: 1328-1336.
13. Cox RH: Basis for the altered arterial wall mechanics in the spontaneously hypertensive rat. Hypertension 1981; 3: 485-495.
14. Resnick LM, Militianu D, Cunnings AJ, et al. Direct magnetic resonance determination of aortic distensibility in essential hypertension: relation to age, abdominal visceral fat, intracellular free magnesium. Hypertension 1997; 30: 654-659.
15. Vermeersch SJ, Rietzschel ER, De Buyzere ML, et al. Age and gender related patterns in carotid-femoral PWV and carotid and femoral stiffness in a large healthy, middle-aged population. J Hypertens 2008; 26: 1411-1418.
16. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men

- and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004; 43: 1239-1245.
17. Bank AJ, Wang H, Holte JE, et al. Contribution of collagen, elastin, and smooth muscle to in vivo human brachial artery wall stress and elastic modulus. *Circulation* 1996; 94: 3263-3270.
  18. Berry CL, Greenwald SE. Effects of hypertension on the static mechanical properties and chemical composition of the rat aorta. *Cardiovasc Res* 1976; 10: 437-451.
  19. O'Rourke MF, Taylor MG. Input impedance of the systemic circulation. *Circ Res* 1967; 20: 365-380.
  20. Boumaza S, Arribas SM, Osborne-Pellegrin M, McGrath JC, Laurent S, Lacolley P, et al. Fenestrations of the carotid internal elastic lamina and structural adaptation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2001; 37: 1101-1117.
  21. Stehouwer CD, Henry RM, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2008; 51: 527-539.
  22. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, et al. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 1078-1082.
  23. Saba PS, Roman MJ, Pini R, et al. Relation of arterial pressure waveform to left ventricular and carotid anatomy in normotensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1873-1880.
  24. Kofler S, Nickel T, Weis M. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation. *Clin Sci (Lond)* 2005; 108: 205-213.
  25. Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 996-1003.
  26. Wilkinson IB, Franklin SS, Cockcroft JR. Nitric oxide and the regulation of large artery stiffness: from physiology to pharmacology. *Hypertension* 2004; 44: 112-116.
  27. Roman MJ, Ganau A, Saba PS, et al. Impact of arterial stiffening on left ventricular structure. *Hypertension* 2000; 36: 489-494.
  28. Schillaci G, Mannarino MR, Pucci G, et al. Age-specific relationship of aortic pulse wave velocity with left ventricular geometry and function in hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 317-321.
  29. Mulè G, Cottone S, Vadalà A. Relationship between albumin excretion rate and aortic stiffness in untreated essential hypertensive patients. *J Intern Med* 2004; 256: 22-29.
  30. Schillaci G, Pirro M, Mannarino MR, et al. Relation between renal function within the normal range and central and peripheral arterial stiffness in hypertension. *Hypertension* 2006; 48: 616-621.
  31. Schillaci G, Pucci G, De Socio GVL. HIV infection and antiretroviral treatment: a "two-hit" model for arterial stiffness? *Am J Hypertens* 2009; 22: 817-818.
  32. Schillaci G, De Socio GV, Pirro M, et al. Impact of treatment with protease inhibitors on aortic stiffness in adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2381-2385.
  33. Schillaci G, De Socio GV, Pucci G, et al. Aortic stiffness in untreated adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Hypertension* 2008; 52: 308-313.
  34. Haqea S, Mirjafaria H, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19: 338-343.
  35. Mary J. Roman, Richard B. Devereux, Joseph E. Schwartz, et al. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertension* 2005; 46: 194-199.
  36. Pirro M, Schillaci G, Savarese G, et al. Low-grade systemic inflammation impairs arterial stiffness in newly diagnosed hypercholesterolemia. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 335-341.
  37. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006; 296: 283-291.
  38. Schillaci G, Sarchielli P, Corbelli I, et al. Aortic stiffness and pulse wave reflection in young subjects with migraine: a case-control study. *Neurology* 2010; 75: 960-966.
  39. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the

- European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187.
40. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-2439.
  41. Meaume S, Benetos A, Henry OF, et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 2046-2050.
  42. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-1241.
  43. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10-15.
  44. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34: 1203-1206.
  45. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, et al. Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005; 111: 3384-3390.
  46. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113: 657-663.
  47. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113: 664-670.
  48. Choi CU, Park EB, Suh SY, et al. Impact of aortic stiffness on cardiovascular disease in patients with chest pain: assessment with direct intra-arterial measurement. *Am J Hypertens* 2007; 20: 1163-1169.
  49. Terai M, Ohishi M, Ito N, et al. Comparison of arterial functional evaluations as a predictor of cardiovascular events in hypertensive patients: the Non-Invasive Atherosclerotic Evaluation in Hypertension (NOAH) Study. *Hypertens Res* 2008; 31: 1135-1145.
  50. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010; 121: 505-511.
  51. Wilkinson IB, McEniery CM, Cockcroft JR. Arteriosclerosis and atherosclerosis: guilty by association. *Hypertension* 2009; 54: 1213-1215.
  52. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, et al. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 92-99.
  53. Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 409-413.
  54. Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L, et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension* 2008; 51: 1617-1623.
  55. Dengo AL, Dennis EA, Orr JS, et al. Arterial destiffening with weight loss in overweight and obese middle-aged and older adults. *Hypertension* 2010; 55: 855-861.
  56. Ziemann SJ, Melenovsky V, Clattenburg L, et al. Advanced glycation end product cross link breaker (alagebrium) improves endothelial function in patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 577-583.